

(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

(11) DE 3524990 A1

(51) Int. Cl. 4:

C 07 C 103/44

C 07 C 127/19

A 61 K 31/135

A 61 K 31/18

(21) Aktenzeichen: P 35 24 990.0  
(22) Anmeldetag: 12. 7. 85  
(23) Offenlegungstag: 23. 1. 86

DE 3524990 A1

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

13.07.84 GB 84 17897 17.10.84 GB 84 26200

(71) Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London, GB

(74) Vertreter:

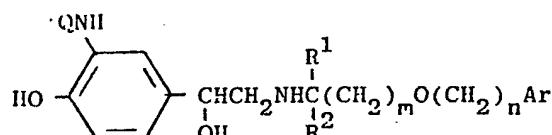
Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Spies, J., Dipl.-Phys., Pat.-Anw.,  
8000 München

(72) Erfinder:

Skidmore, Ian Frederick, Welwyn, Hertfordshire,  
GB; Lunts, Lawrence Henry Charles, Broxbourne,  
Hertfordshire, GB; Finch, Harry, Hitchin,  
Hertfordshire, GB; Naylor, Alan, Royston,  
Hertfordshire, GB

(54) Aminophenolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



mulierende Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren und sind insbesondere nützlich bei der Behandlung von Krankheiten, die mit reversiblen Störungen der Luftwege einhergehen, wie Asthma und chronische Bronchitis.

worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeutet und  
n eine ganze Zahl von 1 bis 7 darstellt, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 beträgt;  
Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, substituiert sein kann, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 1 oder 2 steht;  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr als 4 beträgt;  
Q für eine Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub>- oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- steht, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> für eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe steht;  
sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.  
Die Verbindungen der Formel (I) besitzen eine selektive sti-

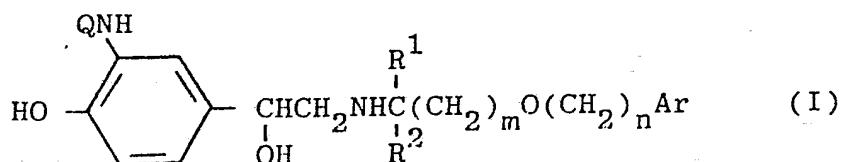
DE 3524990 A1

1

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



10 worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 1 bis 7 darstellt, mit  
der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 be-  
trägt;15 Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ei-  
nen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halo-  
genatomen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, substi-  
tuieren kann, oder eine Alkylendioxygruppe der For-  
mel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, worin p für 1 oder 2 steht;20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-  
Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamt-  
summe der Kohlenstoffatome von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht über 4  
liegt;25 Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub>- oder  
R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- bedeutet, worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> je ein Wasserstoffatom  
oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> für eine C<sub>1-4</sub>-  
Alkylgruppe steht;  
sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den  
Ketten -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 7 bis einschließlich 10 be-  
trägt.

1 3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $m = 2$  oder  $3$  und  $n = 6$ ; oder  $m = 4$  und  $n = 3$ ,  $4$  oder  $5$ ; oder  $m = 5$  und  $n = 2$ ,  $3$  oder  $4$ .

5 4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $m = 5$  und  $n = 4$ .

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig ein  
10 Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten.

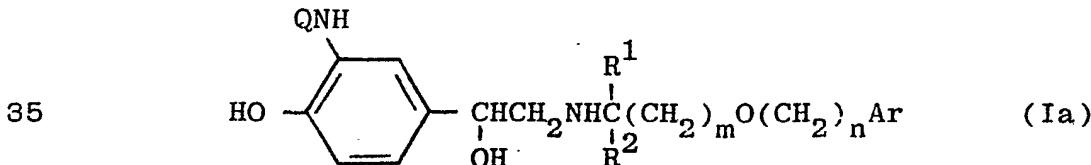
6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht.

15 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Q für  $HCO^-$ ,  $CH_3CO^-$ ,  $NH_2CO^-$ ,  $(CH_3)_2NSO_2^-$  oder  $R^5SO_2^-$  steht, wobei  $R^5$   $C_{1-3}$ -Alkyl bedeutet.

20 8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Q für  $R^5SO_2^-$  steht, wobei  $R^5$  Methyl bedeutet.

25 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine unsubstituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, die durch einen Substituenten, der eine Methylgruppe oder ein Fluoratom ist, substituiert ist.

30 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



1 worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht und die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder 9 beträgt;

5 R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet und R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt;

Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Fluoratom substituiert sein kann; und

10 Q für HCO-, CH<sub>3</sub>CO-, NH<sub>2</sub>CO-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup> oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> steht, wobei R<sup>5</sup> C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet; sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

11. 15 Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß m für 5 steht, n 4 bedeutet, Q für CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> steht und Ar eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeutet.

20 12. Verbindung, nämlich N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid, und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

25 13. Verbindungen, nämlich N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

30 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

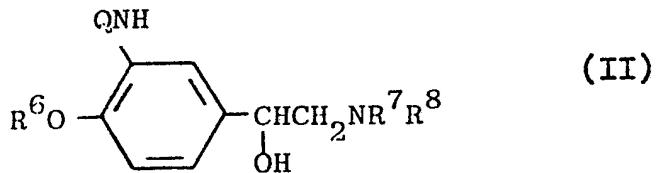
1 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-oxy]-propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;  
 2 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;  
 5 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;  
 10 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;  
 sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

14. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, substituiert ist, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 1 oder 2 steht, und Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO- oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und R<sup>5</sup> für C<sub>1-3</sub>-Alkyl steht.

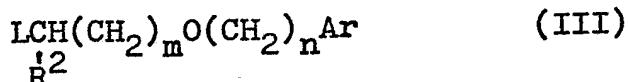
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

(1a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel (II)

30

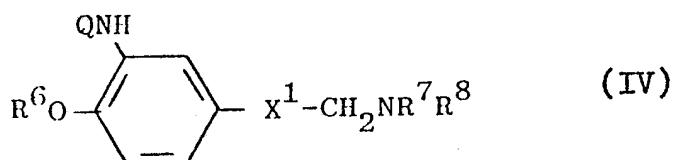


1 (worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten und  $R^8$  für ein Wasserstoffatom steht) mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (III)



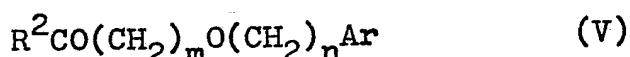
5 (worin L eine austretende Gruppe bedeutet) alkyliert und gegebenenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt; oder

10 (1b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel (IV)



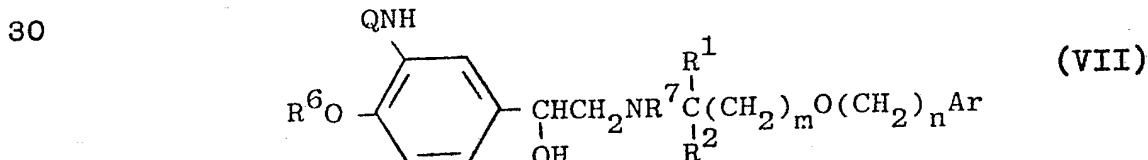
15

(worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten,  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die unter den Reaktionsbedingungen in ein solches überführbar ist, und  $X^1$  für  $-\text{CH}(\text{OH})-$  oder  $\text{>C=O}$  steht) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



25 in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und anschließend erforderlichenfalls irgendwelche Schutzgruppen, die vorhanden sind, entfernt; oder

(2) aus einem geschützten Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (VII)

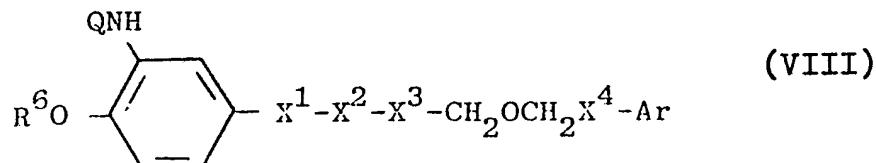


35 (worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutz-

1 gruppe bedeuten, mit der Ausnahme, daß mindestens einer der Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  eine Schutzgruppe bedeutet) die Schutzgruppe abspaltet; oder

(3) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

5 (VIII)



10

(worin

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet;

15  $X^1$  für  $-\text{CH}(\text{OH})$  oder eine durch Reduktion darin umwandelbare Gruppe steht;

$X^2$  für  $-\text{CH}_2\text{NR}^7$  oder eine durch Reduktion darin überführbare Gruppe steht;

$X^3$  für  $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}$  oder eine durch Reduktion darin überführbare Gruppe steht; und

20  $X^4$  für  $-(\text{CH}_2)_{n-1}$  oder eine durch Reduktion darin umwandelbare Gruppe steht,

wobei mindestens einer der Substituenten  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$  eine reduzierbare Gruppe bedeutet) reduziert und gegebenenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen abspaltet; und gegebenenfalls die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat überführt.

16. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

35

**KRAUS · WEISERT & PARTNER**  
PATENTANWÄLTE

3524990

UND ZUGELASSENE VERTRETER VOR DEM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

D WALTER KRAUS DIPLOMCHEMIKER · DR.-ING. DIPL.-ING. ANNEKÄTE WEISERT · DIPL.-PHYS. JOHANNES SPIES  
THOMAS-WIMMER-RING 15 · D-8000 MÜNCHEN 22 · TELEFON 089/22 73 77  
TELEGRAMM KRAUSPATENT · TELEX 5-212156 kpat d · TELEFAX (089) 22 79 94

5047 AW/my

GLAXO GROUP LIMITED  
London, W1Y 8DH, England

---

Aminophenolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

---

5

10

15

B e s c h r e i b u n g

20

Die Erfindung betrifft Aminophenolderivate mit stimulierender Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende, pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung in der Medizin.

25

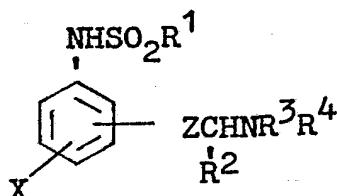
In der Vergangenheit wurde berichtet, daß Aminophenolderivate, die einen Sulfonamido- oder -ureido-Substituenten in dem Phenolring aufweisen, Bronchodilatatoren sind, welche auf  $\beta$ -Adrenorezeptoren eine stimulierende Wirkung

30 zeigen.

In der GB-PS 993 584 werden Verbindungen der allgemeinen Formel

35

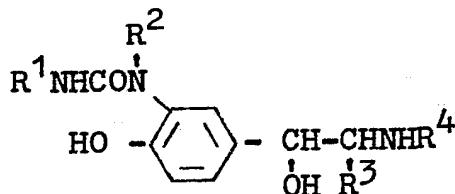
1



5 beschrieben, worin  $R^1$  Niedrigalkyl, Phenyl oder Tollyl be-  
 deutet; X inter alia Hydroxy bedeutet; Z inter alia für  
 $-CH(OH)-$  steht;  $R^2$  und  $R^3$  je inter alia Wasserstoff be-  
 deuten; und  $R^4$  Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Aralkyl  
 oder Aryloxyalkyl darstellt, worin der Arylring gegebenen-  
 falls durch Hydroxy, Methoxy oder Methylendioxy substi-  
 tuiert sein kann.

In der GB-PS 1 286 225 werden Verbindungen der allgemei-  
 nen Formel

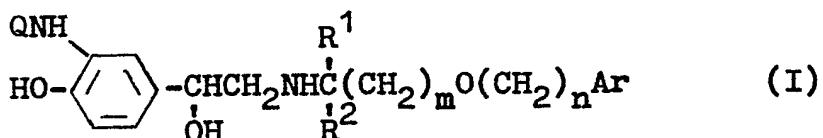
15



20 beschrieben, worin  $R^1$  Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl, Phenyl,  
 Dimethylaminoethyl oder Dimethylaminopropyl bedeutet;  $R^2$   
 und  $R^3$  je inter alia für Wasserstoff stehen; und  $R^4$   $C_{3-5}$ -  
 Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylmethyl oder die  
 25 Gruppe  $-CH(CH_3)CH_2-\text{cyclic group}-R^5$  bedeutet, worin  $R^5$  und  $R^6$  je  
 für Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy stehen.

30 Es wurde jetzt eine neue Gruppe von Aminophenolderivaten  
 gefunden, welche sich strukturell von den in den GB-PSen  
 993 584 und 1 286 225 beschriebenen unterscheiden und  
 ein wertvolles und nützliches Aktivitätsprofil aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allge-  
 meinen Formel (I)



## 5 worin

m für eine ganze Zahl von 2 bis 8 steht und  
n eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet, mit der  
daß die Gesamtsumme von  $m + n$  4 bis 12 ist;

Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halogenatomen,  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{1-6}$ -Alkoxygruppen, substituiert ist, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>0-</sup> bedeutet, wobei p für 1 oder 2 steht;  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  
 15 C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Ge-  
 samtsumme der Kohlenstoffatome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr  
 als 4 beträgt;

20 Q für eine Gruppe  $R^3CO-$ ,  $R^3NHCO-$ ,  $R^3R^4NSO_2$  oder  $R^5SO_2-$  steht, wobei  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten und  $R^5$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt; sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (z.B. Hydrate).

25 Es ist erkennbar, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, nämlich das Kohlenstoffatom der  $-\overset{\text{!}}{\text{CH}}\text{-Gruppe}$

und, wenn  $R^1$  und  $R^2$  unterschiedliche Gruppen sind, das  
30 Kohlenstoffatom, an das diese gebunden sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen somit alle Enantiomeren, Diastereoisomeren und Gemische derselben einschließlich der Racemate. Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in der -CH-Gruppe in R-Konfiguration vor-

liegt, sind bevorzugt.

1 Die Erfindung betrifft somit gemäß einer Ausführungsform Verbindungen der Formel (I), worin m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten, 5 ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, substituiert sein kann, oder eine Alkylen-dioxygruppe der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 10 1 oder 2 steht, und Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO- oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die bei Formel (I) gegebene Definition besitzen und R<sup>5</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeutet.

In der allgemeinen Formel (I) kann die Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- beispielsweise -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>- sein und die Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> kann beispielsweise -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- sein.

Bevorzugt beträgt die Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome 20 in den Ketten -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 6 bis einschließlich 12 und kann beispielsweise 7, 8, 9 oder 10 betragen. Verbindungen, in denen die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder 9 ist, sind besonders bevorzugt.

25 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, worin m = 2 oder 3 und n = 6 oder m = 4 und n = 3, 4 oder 5 oder m = 5 und n = 2, 3 oder 4. Besonders bevorzugt bedeutet m 5 und n 4.

30 In den Verbindungen der Formel (I) können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppen bedeuten, mit der Ausnahme, daß, wenn einer der Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, der andere für ein Wasserstoffatom oder eine 35 Methylgruppe steht. Somit kann R<sup>1</sup> beispielsweise ein

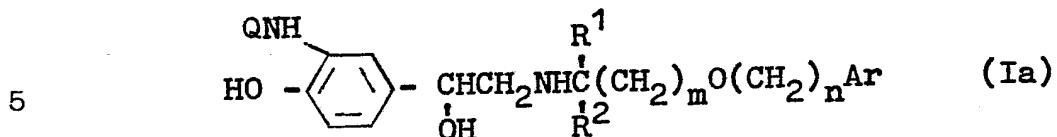
1 Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sein. R<sup>2</sup> kann beispielsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten. R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können bevorzugt jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sein.

10 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist die, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide Wasserstoffatome sind oder R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>2</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, bedeuten.

15 In der Gruppe Q können R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> je beispielsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> kann beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylgruppe sein. Bevorzugt bedeuten R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl, R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Methyl und R<sup>5</sup> C<sub>1-3</sub>-Alkyl. Bevorzugte Bedeutungen für die Gruppe Q sind HCO-, CH<sub>3</sub>CO-, NH<sub>2</sub>CO-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- und R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>, worin R<sup>5</sup> für C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl oder n-Propyl, steht. Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist die, worin Q die Gruppe HCO-, NH<sub>2</sub>CO- oder, bevorzugter, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-, bedeutet.

25 Beispiele möglicher Substituenten, die an der durch Ar dargestellten Phenylgruppe vorhanden sein können, umfassen Brom, Jod- oder insbesondere Chlor- oder Fluoratome oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe (z.B. Methyl oder Ethyl) oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe (z.B. Methoxy oder Ethoxy). Die durch Ar dargestellte Phenylgruppe kann beispielsweise einen oder zwei Substituenten enthalten, welche in der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung des Phenylrings vorliegen können. Ar ist bevorzugt eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen Substituenten, insbesondere eine Methylgruppe oder ein Fluoratom, substituiert sein kann. Besonders bevorzugt bedeutet Ar eine unsubstituierte Phenylgruppe.

1 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (Ia)



worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet;

n eine ganze Zahl von 2 bis 6 darstellt und

10 die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder 9 ist;

$\text{R}^1$  Wasserstoff ist und  $\text{R}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet;

15 Ar eine Phenylgruppe darstellt, die gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Fluoratom substituiert ist; und

15 Q für  $\text{HCO}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}^-$ ,  $\text{NH}_2\text{CO}^-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2^-$  oder  $\text{R}^5\text{SO}_2^-$  steht, wobei  $\text{R}^5$   $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl bedeutet;

sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

20 Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (Ia) sind die, worin m = 5 und n = 4.

25 Eine weitere, bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (Ia) sind die, worin Q für  $\text{R}^5\text{SO}_2^-$  steht und  $\text{R}^5$  eine Methylgruppe bedeutet.

30 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (Ia) sind solche, worin Ar eine Phenylgruppe, die durch ein Fluoratom substituiert ist, oder, am meisten bevorzugt, eine unsubstituierte Phenylgruppe bedeutet.

Besonders wichtige Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind:

35  $\text{N}-[2\text{-Hydroxy}-5\text{-[1-hydroxy-2-[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl}-\text{phenyl}]\text{-methansulfonamid}$ ;

1           N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

5           N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenylethoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

10          N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid;

15          N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

20          N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-oxy]-propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

25          N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

30          N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

35          sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

20          Geeignete, physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfassen Säureadditions-salze, die sich von anorganischen und organischen Säuren ableiten, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate, Citrate, Benzoate, 4-Methoxybenzoate, 2- oder 4-Hydroxybenzoate, 4-Chlorbenzoate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Sulfamate, Ascorbate, Salicylate, Acetate, Fumarate, Succinate, Lactate, Glutarate, Gluconate, Tricarballylate, Hydroxy-naphthalin-carboxylate, z.B. 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalin-carboxylate, oder Oleate. Die Verbindungen können ebenfalls Salze mit geeigneten Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Salze von Alkalimetallen (z.B. Natrium und Kalium) und Erdalkalimetallen (z.B. Calcium oder Magnesium).

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine selektive, stimulierende Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, was weiterhin ein besonders bevorzugtes Profil darstellt. Die stimulierende Wirkung wurde an der isolierten Luftröhre von Meerschweinchen gezeigt. Es konnte gezeigt werden, daß die Verbindungen eine Relaxation der PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -induzierten Kontraktionen bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten bei diesem Test eine besonders lange Wirkungsdauer.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege assoziiert sind, wie bei Asthma und chronischer Bronchitis.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Behandlung von Prämaturuswehen, Depression und kongestivem Herzversagen verwendet werden und können ebenfalls für die Behandlung von inflammatorischen und allergischen Hautkrankheiten, Glaucoma und bei der Behandlung von Zuständen eingesetzt werden, bei denen es von Vorteil ist, die gastrische Azidität zu erniedrigen, insbesondere bei gastrischer und peptischer Ulcerbildung.

20 25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate für die Verwendung in der Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege bei Mensch oder Tier einhergehen.

30 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die Verabreichung auf jede zweckdienliche Weise zubereitet werden. Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren

- 1 Salze oder Solvate enthalten und für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin formuliert sind. Solche Mittel oder Zubereitungen können zusammen mit physiologisch annehmbaren Trägern oder Arzneimittelverdünnungs-  
5 stoffen vorliegen und gegebenenfalls zusätzliche Arzneimittel enthalten.

Die Verbindungen können in einer für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeigneten Form oder  
10 für die orale, bukkale, parenterale, topische (einschließlich nasale) oder rektale Verabreichung formuliert werden. Die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation ist bevorzugt.

- 15 Für die Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zweckdienlich in Form eines Aerosolsprays aus unter Druck stehenden Büchsen bzw. Packungen unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlor-  
20 tetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas, oder aus einer Vernebelungseinrichtung bzw. einem Zerstäuber abgegeben. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosiseinheit bestimmt werden, indem man ein Ventil für die Abgabe einer abgemessenen  
25 Menge vorsieht.

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation in Form trockener Pulver vorliegen, z.B. eines Pulvergemisches aus der Verbindung und einem geeigneten Pulvergrundstoff, wie Lactose oder Stärke. Die Pulverzusammensetzung kann in Dosiseinheitsform in beispielsweise Kapseln oder Patronen aus z.B. Gelatine oder in Blisterpackungen vorliegen, aus denen das Pulver mit Hilfe einer  
30 35 Inhalations- oder Insufflationsvorrichtung abgegeben wird.

- 1 Für die orale Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen vorliegen, die nach an sich bekannten Verfahren mit annehmbaren 5 Arzneimittelträgerstoffen bzw. -verdünnungsmitteln hergestellt werden.

Für die bukkale Verabreichung kann die Zusammensetzung in Form von Tabletten, Tropfen oder Lutschbonbons vorliegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung zubereitet werden. Zubereitungen für Injektionen können in Dosiseinheitsform in Ampullen 15 oder in Mehrfach-Dosen-Behältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Trägern vorliegen und können Zubereitungshilfsmittel, wie Suspendier-, Stabilisier- und/ 20 oder Dispersionsmittel, enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

25 Für die topische Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von Salben, Lotionen oder Cremes vorliegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden mit beispielsweise einem wässrigen oder ölichen Grundstoff, im allgemeinen durch Zugabe geeigneter Verdickungsmittel 30 und/oder Lösungsmittel. Für die nasale Anwendung kann die Zubereitung in Form eines Sprays vorliegen, welches beispielsweise als wässrige Lösung oder Suspension formuliert wird, oder in Form eines Aerosols unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels.

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in rektalen Zubereitungen, wie Suppositorien oder Retentions-enemas vorliegen, die z.B. bekannte Suppositorien-Grundstoffe, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

5 Die oben beschriebenen, pharmazeutischen Zubereitungen für die orale, bukkale, rektale oder topische Verabreichung können ebenfalls in an sich bekannter Weise so vorliegen, daß sie kontrollierte Mengen angeben.

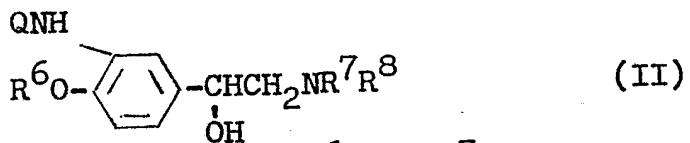
10 Eine vorgeschlagene tägliche Dosis an aktiver Verbindung für die Behandlung von Menschen beträgt 0,005 mg bis 100 mg, wobei diese zweckdienlich in einer oder zwei Dosis-einheiten verabreicht wird. Die genaue Dosis, die verabreicht wird, hängt natürlich vom Alter und dem Zustand des Patienten sowie vom Verabreichungsweg ab. Eine geeignete Dosis für die Verabreichung durch Inhalation beträgt 0,005 bis 20 mg, für die orale Verabreichung beträgt sie 0,02 bis 100 mg und für die parenterale Verabreichung beträgt sie 0,01 bis 2 mg bei Injektion und 0,01 bis 25 mg bei Infusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach einer Reihe von Verfahren, wie im folgenden erläutert, hergestellt werden, wobei Q, m, n, Ar, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, sofern nicht anders angegeben, die für die allgemeine Formel (I) angegebene Bedeutung haben. Es ist offensichtlich, daß bestimmte der im folgenden beschriebenen Reaktionen andere Gruppen in dem Ausgangsmaterial, welche im Endprodukt vorhanden sein sollen, beeinflussen. Dies gilt insbesondere bei den im folgenden beschriebenen Reduktionsverfahren, insbesondere wenn ein Hydrid-Reduktionsmittel verwendet wird und ein Endprodukt gewünscht wird, worin Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO- bedeutet, und wenn Wasserstoff oder ein Metallkatalysator bei der Herstellung der Zwi-

1 schenprodukte verwendet wird, welche eine Ethylen- oder  
Acetylenbindung aufweisen. Man muß daher bei der üblichen  
Praxis Vorsicht walten lassen und entweder Reagentien ver-  
wenden, die solche Gruppen nicht beeinflussen, oder die  
5 Reaktion als Teil einer Sequenz durchführen, wobei ihre  
Verwendung vermieden werden sollte, wenn solche Gruppen  
im Ausgangsmaterial vorhanden sind. Bei den im folgenden  
beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann die Endstufe  
bei der Reaktion die Entfernung einer Schutzgruppe sein.  
10 Geeignete Schutzgruppen und ihre Entfernung werden bei  
dem folgenden allgemeinen Verfahren (2) beschrieben.

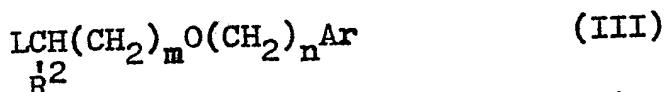
15 Entsprechend einem allgemeinen Verfahren (1) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Alkylierung hergestellt werden. Es können an sich bekannte Alkylierungsverfahren verwendet werden.

Beispielsweise kann bei einem Verfahren (a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Alkylierung eines Amins der allgemeinen Formel (II)



25 (worin jeder der Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet und  $R^8$  für ein Wasserstoffatom steht) und anschließende Entfernung der Schutzgruppe, sofern vorhanden, hergestellt werden.

30 Die Alkylierung (a) kann unter Verwendung eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel (III)

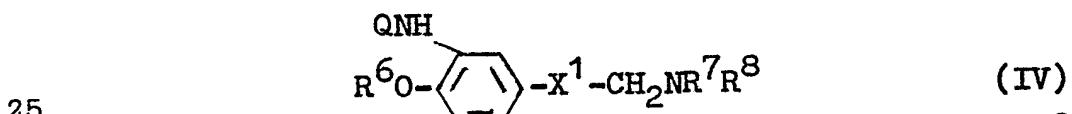


35 erfolgen, worin L eine austretende Gruppe, z.B. ein Halo-

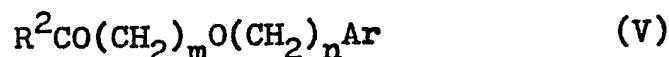
1 genatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Hydro-  
carbonylsulfonyloxygruppe, wie Methansulfonyloxy oder p-  
Toluolsulfonyloxy, bedeutet.

5 Die Alkylierung erfolgt bevorzugt in Anwesenheit eines  
geeigneten Mittels zum Binden der Säure (Säurescavenger),  
z.B. anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbo-  
nat, organische Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethyl-  
amin oder Pyridin, oder Alkylenoxide, wie Ethylenoxid  
10 oder Propylenoxid. Die Reaktion wird zweckdienlich in  
einem Lösungsmittel, wie Acetonitril oder einem Ether,  
z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton, z.B.  
Butanon oder Methylisobutylketon, einem substituierten  
15 Amid, z.B. Dimethylformamid, oder einem chlorierten Koh-  
lenwasserstoff, z. B. Chloroform, bei einer Temperatur  
zwischen Umgebungs- und Rückflußtemperatur des Lösungs-  
mittels durchgeführt.

20 Gemäß einem weiteren Beispiel (b) eines Alkylierungsver-  
fahrens kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I),  
worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Alkylie-  
rung eines Amins der allgemeinen Formel (IV)



25 worin R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die vorstehende Bedeutung haben, R<sup>8</sup> ein  
Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die unter  
den Reaktionsbedingungen darin überführbar ist, und X<sup>1</sup>  
für -CH(OH)- oder >C=O steht, mit einer Verbindung der  
30 allgemeinen Formel (V)



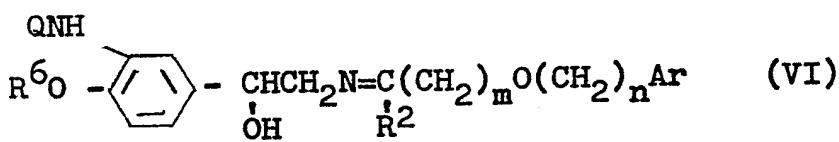
- 1 in Anwesenheit eines Reduktionsmittels und gegebenenfalls anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen hergestellt werden.
- 5 Beispiele geeigneter  $R^8$ -Gruppen, die in ein Wasserstoffatom überführbar sind, umfassen Arylmethylgruppen, wie Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl und Benzhydryl.

Geeignete Reduktionsmittel sind Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie Platin, Platinoxid, Palladium, Palladiumoxid, Raneynickel oder Rhodium, auf einem Träger, wie Aktivkohle, unter Verwendung eines Alkohols, z.B. Ethanol, oder eines Esters, z.B. Ethylacetat, oder eines Ethers, z.B. Tetrahydrofuran, oder Wasser als Reaktionslösungsmittel oder eines Gemisches von Lösungsmitteln, z.B. ein Gemisch aus zwei oder mehreren der vorstehend beschriebenen, wobei man bei normaler oder erhöhter Temperatur und Druck, z.B. 20 bis 100°C und 1 bis 10 at, arbeitet.

20 Alternativ kann, wenn einer oder beide Substituenten  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoffatome bedeuten, das Reduktionsmittel ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, sein. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion mit diesen Reduktionsmitteln hängen von dem speziell verwendeten Hydrid ab, umfassen jedoch Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, oder Ether, wie Diethylether oder tert.-Butylmethylether, oder Tetrahydrofuran.

30 Wird eine Verbindung der Formel (II), worin  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoffatome sind, verwendet, kann als Zwischenprodukt ein Imin der Formel (VI)

1



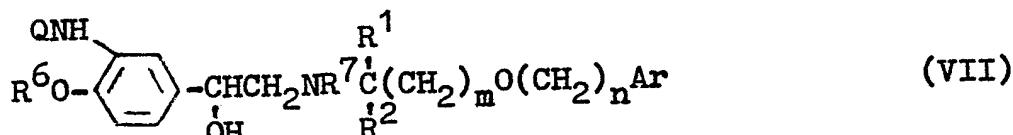
5 gebildet werden, worin R<sup>6</sup> die für Formel (II) gegebene Bedeutung besitzt.

10 Die Reduktion des Imins unter Verwendung der zuvor beschriebenen Bedingungen und gegebenenfalls anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen liefert eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

15 Wenn ein geschütztes Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (II) oder (IV) verwendet werden soll, ist es besonders zweckdienlich, Wasserstoff und einen Katalysator, wie oben beschrieben, bei Schutzgruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zu verwenden, die bei diesen Reduktionsbedingungen in ein Wasserstoffatom überführt werden können, wobei vermieden wird, daß eine zusätzliche Stufe für die Abspaltung der Schutzgruppen erforderlich ist. Geeignete Schutzgruppen dieses Typs umfassen Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Benzhydryl und  $\alpha$ -Methylbenzyl.

25 Bei einem weiteren, allgemeinen Verfahren (2) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Schutzgruppen-Abspaltung eines geschützten Zwischenprodukts der allgemeinen Formel (VII)

30



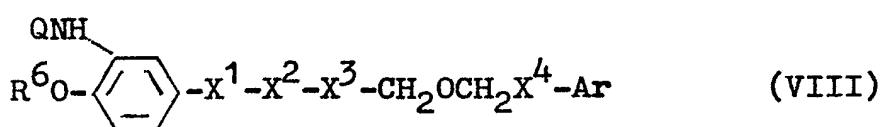
erhalten werden, worin R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> wie zuvor definiert sind, mit der Ausnahme, daß mindestens einer der Substituenten R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> eine Schutzgruppe bedeutet.

- 1 Die Schutzgruppe kann eine übliche Schutzgruppe sein, wie sie beispielsweise in "Protective Groups in Organic Chemistry", Ed.J.F.W.McOmie (Plenum Press, 1973), beschrieben wird. Beispiele geeigneter, durch  $R^6$  dargestellter Hydroxyl-Schutzgruppen sind Aralkylgruppen, wie Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, und Tetrahydropyranyl. Beispiele geeigneter, durch  $R^7$  dargestellter Amino-Schutzgruppen sind Aralkylgruppen, wie Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, und Acylgruppen, wie Trichloracetyl oder Trifluoracetyl.

Die Abspaltung der Schutzgruppen unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann unter Verwendung an sich bekannter Verfahren erfolgen. Wenn beispielsweise  $R^6$  und/oder  $R^7$  eine Aralkylgruppe bedeuten, kann diese durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Metallkatalysators (z.B. Palladium-auf-Aktivkohle) abgespalten werden. Wenn  $R^6$  Tetrahydropyranyl bedeutet, kann dies durch Hydrolyse bei sauren Bedingungen abgespalten werden. Durch  $R^7$  dargestellte Acylgruppen können durch Hydrolyse, z.B. mit einer Base, wie Natriumhydroxid, abgespalten werden oder eine Gruppe, wie Trichloracetyl, kann durch Reduktion mit beispielsweise Zink und Essigsäure entfernt werden. Die Wahl der Acylgruppe  $R^7$  und das Verfahren zu ihrer Entfernung hängen jedoch von der Natur der Gruppe Q ab.

- 30 Bei einem weiteren allgemeinen Verfahren (3) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Reduktion hergestellt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Reduktion eines Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (VIII)

1



5 hergestellt werden, worin  $\text{R}^6$  die bei der allgemeinen Formel (II) gegebene Bedeutung hat und mindestens einer der Substituenten  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  und  $\text{X}^4$  eine reduzierbare Gruppe bedeutet und der oder die anderen eine geeignete Bedeutung wie folgt haben:  $\text{X}^1 = -\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $\text{X}^2 = -\text{CH}_2\text{NR}^7$ ,  $\text{X}^3 =$   
 10  $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  und  $\text{X}^4 = -(\text{CH}_2)_{n-1}-$ , wonach erforderlichenfalls Schutzgruppen abgespalten werden können.

15 Geeignete, reduzierbare Gruppen sind solche, worin  $\text{X}^1$  die Gruppe  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{X}^2$  die Gruppe  $-\text{CH}_2\text{NY}-$  (worin Y für eine Gruppe steht, die durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff überführbar ist, z.B. eine Arylmethylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl) oder eine Imin ( $-\text{CH}=\text{N}-$ )-Gruppe oder eine Gruppe  $-\text{CONH}-$ ,  $\text{X}^3$  eine Gruppe  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{m-1}-$  oder eine Gruppe  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^5-$ , worin  $\text{X}^5$  für  $\text{C}_{2-7}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-7}$ -Alkinylen steht, oder  
 20  $-\text{X}^2-\text{X}^3-$  eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}$  oder  $\text{X}^4$   $\text{C}_{2-6}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinylen bedeuten. Gemäß einer Ausführungsform des Reduktionsverfahrens kann die Gruppe  
 25  $\text{R}^6$  eine Gruppe sein, die unter den verwendeten Reduktionsbedingungen in ein Wasserstoffatom überführbar ist, und kann beispielsweise eine Arylmethylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl, sein.

30 Die Reduktion kann unter Verwendung von Reduktionsmitteln durchgeführt werden, die üblicherweise für die Reduktion von Ketonen, Iminen, Amiden, geschützten Aminen, Alkenen und Alkinen verwendet werden. Wenn beispielsweise  $\text{X}^1$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  $>\text{C}=\text{O}$ -Gruppe bedeutet, kann diese zu einer  $-\text{CH}(\text{OH})$ -Gruppe unter Ver-

35

1 wendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie zuvor bei dem Verfahren (1), Teil (b), beschrieben, reduziert werden. Alternativ kann das Reduktionsmittel beispielsweise ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Aluminiumhydrid, sein. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, sofern geeignet einem Alkohol, z.B. Methanol oder Ethanol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, durchgeführt werden.

10 Wenn  $X^2$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  $-\text{CH}_2\text{NY}-$  Gruppe oder die Gruppe  $-\text{CH}=\text{N}-$  bedeutet oder wenn  $X^2-X^3$  für  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  steht, können diese in eine  $\text{CH}_2\text{NH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{NHCHR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  Gruppe unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie zuvor bei Verfahren (1), Teil (b), beschrieben, reduziert werden. Alternativ kann, wenn  $X^2$  oder  $-X^2-X^3$  die Gruppe  $-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  bedeutet, diese in eine  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{NHCHR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  Gruppe unter Verwendung eines Reduktionsmittels und der Bedingungen reduziert werden, wie sie gerade für die Reduktion von  $X^1$  beschrieben wurden, wenn  $X^1$  für eine  $>\text{C}=\text{O}$ -Gruppe steht.

15 20 25 30 35 Bedeutet  $X^2$  oder  $X^3$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  $-\text{CONH}-$  oder  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{m-1}-$  Gruppe, kann diese in eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  oder  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  unter Verwendung eines Hydrids, wie Diboran, oder eines Komplexmetallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, reduziert werden.

35 Bedeutet  $X^3$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine Gruppe  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^5-$ , so kann diese in eine Gruppe  $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines

1 Katalysators, wie zuvor bei dem Verfahren (1), Teil (b), beschrieben, reduziert werden.

5 Bedeutet  $X^4$   $C_{2-6}$ -Alkenylen oder  $C_{2-6}$ -Alkinylen, so kann dieses in  $-(CH_2)_{n-1}-$  unter Verwendung von Wasserstoff und eines Katalysators, wie zuvor beschrieben, reduziert werden. Bei dieser Ausführungsform des Reduktionsverfahrens sind geeignete Ausgangsmaterialien der Formel (VIII) solche, worin  $CR^1R^2X^5$  und/oder  $X^4$  jeweils eine  $-C=C-$  oder  $-C\equiv C-$ -Bindung aufweisen. Wenn beide ungesättigte Bindungen enthalten, können diese gleich oder unterschiedlich sein.

15 Besondere Beispiele für das Reduktionsverfahren sind solche, worin eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wobei  $-(CH_2)_m-$  für  $-(CH_2)_5-$  steht, aus einer entsprechenden Verbindung, worin  $-(CH_2)_m-$  für  $-CH=CH(CH_2)_3-$ ,  $-C\equiv C(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$  oder  $-(CH_2)_2C\equiv CCH_2-$  steht, hergestellt wird. Gemäß weiteren Beispielen kann eine 20 Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin  $-(CH_2)_n$  für  $-(CH_2)_4$ -oder  $-(CH_2)_3-$  steht, durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin  $-(CH_2)_n-$  für  $-CH_2CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv CCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH=CH-$ ,  $-CH_2CH_2C\equiv C-$ ,  $-CH_2CH=CH-$  oder  $-CH_2C\equiv C-$  steht, hergestellt 25 werden.

Bei den oben beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann die Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes, zweckdienlich in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, erhalten werden. Gegebenenfalls können solche Salze in die entsprechenden freien Säuren unter Verwendung an sich bekannter Verfahren überführt werden.

35 Physiologisch annehmbare Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch Umsetzung einer Ver-

1 bindung der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten  
Säure oder Base in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs-  
mittels, wie Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat  
oder eines Alkohols, z.B. Methanol, Ethanol oder Iso-  
5 propanol, hergestellt werden.

Physiologisch annehmbare Salze können auch aus anderen  
Salzen einschließlich anderer physiologisch annehmbarer  
Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter  
10 Verwendung an sich bekannter Verfahren hergestellt wer-  
den.

Wenn ein spezifisches Enantiomeres einer Verbindung der  
allgemeinen Formel (I) hergestellt werden soll, kann die-  
15 ses durch Aufspaltung eines entsprechenden Racemats einer  
Verbindung der allgemeinen Formel (I) unter Verwendung  
an sich bekannter Verfahren erhalten werden.

Im Falle einer geeigneten, optisch aktiven Säure kann  
20 diese beispielsweise zur Salzbildung mit dem Racemat ei-  
ner Verbindung der allgemeinen Formel (I) verwendet wer-  
den. Das entstehende Gemisch aus isomeren Salzen kann  
beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation in die  
25 diastereoisomeren Salze getrennt werden, aus denen das  
gewünschte Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen  
Formel (I) durch Umwandlung in die gewünschte freie Base  
isoliert werden kann.

Alternativ können Enantiomere einer Verbindung der allge-  
30 meinen Formel (I) aus den geeigneten, optisch aktiven  
Zwischenprodukten unter Verwendung irgendeines der zuvor  
beschriebenen, allgemeinen Verfahren synthetisiert wer-  
den.

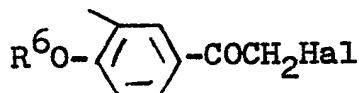
1 Spezifische Diastereoisomere einer Verbindung der Formel  
 (I) können nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Synthese aus einem geeigneten, asymmetrischen Ausgangsmaterial unter Verwendung eines  
 5 der zuvor beschriebenen Verfahren oder durch Umwandlung einer Mischung von Isomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in geeignete, diastereoisomere Derivate, z.B. Salze, die dann durch übliche Verfahren, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, abgetrennt werden können.

10 Geeignete Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte, die bei den obigen allgemeinen Verfahren verwendet werden, werden im folgenden erläutert. In der folgenden Diskussion haben Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Q, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>,  
 15 X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y und L, sofern nicht anders angegeben, die oben angegebene Bedeutung. "Hal" steht für ein Halogenatom. Wenn ein Zwischenprodukt mit geschützter Hydroxyl- und/ oder Aminogruppe hergestellt werden soll, kann dieses nach an sich bekannten Schutzverfahren hergestellt werden, z. B. den von McOmie [vergl. Verfahren (2) oben] beschriebenen.

25 Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), die bei dem allgemeinen Verfahren (3) verwendet werden können, können nach einer Vielzahl von Verfahren hergestellt werden.

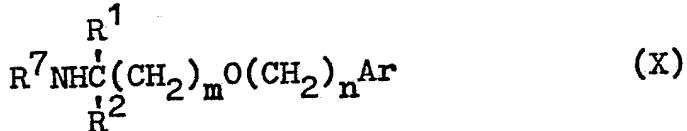
30 Beispielsweise können Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), worin X<sup>1</sup> für eine Gruppe >C=O steht, aus einem Haloketon der Formel (IX)

QNH



(IX)

1 durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel  
(X)



5

hergestellt werden, worin  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die durch katalytische Hydrierung in ein solches umwandelbar ist.

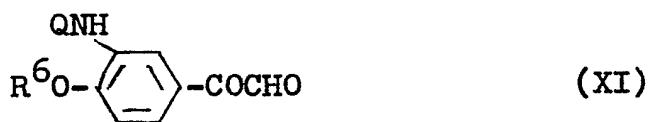
10 Die Reaktion kann in einem kalten oder heißen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, tert.-Butylmethylether, Dioxan, Chloroform, Dimethylformamid, Acetonitril oder einem Keton, wie Butanon oder Methylisobutylketon, oder einem Ester, wie Ethylacetat, vorzugsweise in Anwesenheit einer 15 Base, wie Diisopropylethylamin, Natriumcarbonat oder eines anderen Säurescavengers, wie Propylenoxid, bewirkt werden.

20 Die Zwischenprodukte der Formeln (II) und (IX) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Verfahren hergestellt werden, wie sie von Kaiser et al. in J. Med. Chem., 1974, 17, 49, und Larsen et al. in J. Med. Chem., 1967, 10, 462, beschrieben sind.

25 Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), worin  $\text{X}^1$  eine Gruppe  $\text{>C=O}$  bedeutet, können in das entsprechende Zwischenprodukt, worin  $\text{X}^1$  für eine Gruppe  $-\text{CH}(\text{OH})-$  steht, beispielsweise unter Verwendung eines Metallhydrids, wie Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, z.B. Ethanol, 30 reduziert werden.

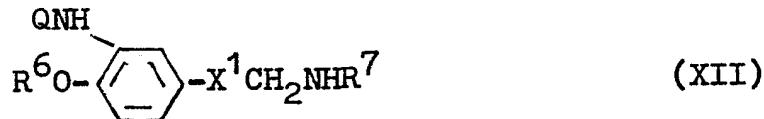
$\text{X}^2$   
Iminoketone der allgemeinen Formel (VIII), d.h. worin  $\text{X}^2$  für eine Gruppe  $-\text{CH=N}-$  steht, können aus einem Phenylglyoxallderivat der Formel (XI)

1



5 durch Umsetzung mit einem Amin der Formel (X), worin Y  
 ein Wasserstoffatom bedeutet, in einem Lösungsmittel, wie  
 Benzol, Tetrahydrofuran oder einem Alkohol, z.B. Ethanol,  
 bei Temperaturen bis zur Rückflußtemperatur hergestellt  
 werden. Die Phenylglyoxalderivate der Formel (XI) können  
 10 aus einem Haloketon der Formel (IX) durch Einwirkung ei-  
 nes Dialkylsulfoxids, z.B. Dimethylsulfoxid, erhalten  
 werden.

15 Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), worin  $X^3$   
 eine Gruppe  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{m-1}-$  bedeutet, können hergestellt  
 werden durch Acylierung eines Amins der Formel (XII)



20 unter Verwendung eines Esters oder eines aktivierten De-  
 rivats einer Säure der Formel (XIII)



25 Geeignete aktivierte Derivate umfassen das Säurechlorid,  
 ein Anhydrid oder Imidazolid. Die Umsetzung kann gegebe-  
 nenfalls in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran,  
 Benzol oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit  
 einer Base, wie Pyridin oder Triethylamin, durchgeführt  
 30 werden. Die Säuren (XIII) können direkt verwendet werden,  
 falls ein Kupplungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid,  
 zugesetzt wird.

35 Säuren der Formel (XIII) können erhalten werden durch Be-  
 handlung eines Alkohols der allgemeinen Formel (XIV)

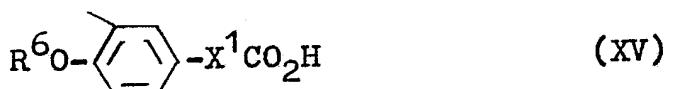


(XIV)

mit einem geeigneten Oxidationsmittel, wie Pyridiniumdichromat, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid.

10 Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $-\text{X}^2\text{X}^3-$  für  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  steht, können durch Umsetzung eines Amins der Formel (XII), worin  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel (V) in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, hergestellt werden.

15 Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $\text{X}^2$  für  $-\text{CONH}-$  steht, können durch Umsetzung eines Amins der Formel (X), worin  $\text{R}^7$  Wasserstoff bedeutet, mit einer Säure der Formel (XV)                    QNH



20 in Anwesenheit eines Kupplungsmittels, die Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt werden. Die Säuren der Formel (XV) können durch Verfahren hergestellt werden, die analog zu üblichen Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Keto- und  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren sind.

25 Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $\text{X}^3-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^5-$  und/oder  $\text{X}^4$   $\text{C}_{2-6}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinylen bedeuten, können nach Verfahren hergestellt werden, die analog zu den für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschriebenen sind.

30 Zwischenprodukte der Formeln (III), (V), (X) und (XIV) können gemäß der GB-PS 2140800 A oder nach Verfahren, die analog zu den darin beschriebenen sind, hergestellt werden.

35

1 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen sind in °C angegeben. "Getrocknet" bezieht sich auf Trocknung unter Verwendung von Magnesiumsulfat, sofern nicht anders angegeben. Die Dünnschichtchromatographie ((LC)) wurde über  $\text{SiO}_2$  durchgeführt. (C)-Säulenchromatographie und (FCS)-Flash-Säulenchromatographie wurden beide auf Silika (Merck 9385) durchgeführt.

10 Die folgenden Abkürzungen werden verwendet: EA - Ethylacetat; ER - Diethylether; CX - Cyclohexan; ME - Methanol; THF - Tetrahydrofuran; T - Toluol; ET - Ethanol; A - 0,88 Ammoniaklösung; DMF - Dimethylformamid.

#### Zwischenprodukt 1

15 N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[phenylmethyl)-[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-formamid

20 Eine Lösung aus 0,53 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-formamid, 0,68 g N-[6-(3-Phenylpropoxy)-hexyl]-benzolmethanamin-hydrobromid (Verbindung A) und 0,65 g N,N-Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird 18 h bei 23° gehalten. Das Gemisch wird mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 30 ml ER extrahiert, die organische Phase mit 20 ml Wasser, 20 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit ER-CX (3/2) liefert das Produkt als blaßgelbes Öl (0,72 g). TLC (ER-CX 3/2); Rf 0,28.

Auf ähnliche Weise werden hergestellt:

30 Zwischenprodukt 2

N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[phenylmethyl)-[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-harnstoff

35 (1,01 g). TLC  $\text{Et}_3\text{N}$ -desaktiviertes Siliciumdioxid (EA-CX 4/1) aus 0,8 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-harnstoff und 0,91 g Verbindung A.

1 Zwischenprodukt 3

N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[ (phenylmethyl)-[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid  
 5 (0,5 g). TLC (CX-ER 3/2); Rf 0,36, aus 0,45 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid und 0,46 g Verbindung A.

10 Zwischenprodukt 4

N-[5-[1-Hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid

15 Zu einer unter Stickstoff gerührten Lösung aus 1,9 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid und 1,62 g N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-benzol-methanamin in 100 ml THF gibt man 1,23 g N,N-Diisopropyl-ethylamin und röhrt die Mischung 40 h unter Stickstoff bei Zimmertemperatur. Die Lösung wird mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält 4,2 g eines braunen Öls, das in 50 ml ME gelöst und mit 20 0,74 g Natriumborhydrid behandelt wird. Das Gemisch wird 1 h unter Stickstoff gerührt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 150 ml ER extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 x 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem braunen Öl eingedampft. Reinigung durch 25 (FCS) unter Elution mit CX-EA (2/1) liefert 1,92 g Titelverbindung als gelbes Öl. TLC (CX-EA 2/1), Rf 0,23.

Analyse: für  $C_{39}H_{50}N_2O_5S \cdot 0,75H_2O$

berechnet: C 70,0% H 7,7% N 4,2%

30 gefunden : 69,8 7,8 4,2.

1 Zwischenprodukt 5

[5-[1-Hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-(phenylmethoxy)-amino]-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-harnstoff

Eine unter Stickstoff gerührte Lösung aus 2 g N-[5-Brom-5 acetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-harnstoff und 1,87 g N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-benzolmethanamin in 100 ml THF wird mit 1,42 g N,N-Diisopropylethylamin behandelt. Das Gemisch wird 19 h bei Zimmertemperatur unter Stickstoff gerührt, mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Eine Lösung von 4,4 g des resultierenden, orangefarbenen Öls in 100 ml ME wird mit 1,2 g Natriumborhydrid behandelt und 19 h unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 2 x 150 ml ER extrahiert und die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein orangefarbenes Öl erhält. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit EA-CX (2/1) liefert die Titelverbindung als gelbes Öl (1,72 g). TLC (EA-ME 3/1), Rf 0,7.

20

Zwischenprodukt 6

(E)-4-(4-Fluorphenyl)-3-buten-1-ol

n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 100 ml) wird tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 32,1 g (3-Hydroxypropyl)-triphenylphosphoniumbromid in 200 ml trockenem THF, das unter Stickstoff auf 0° gekühlt wurde, gegeben. Eine Lösung aus 9,93 g 4-Fluorbenzaldehyd in 100 ml trockenem THF wird zugetropft und die Mischung 30 min unter Stickstoff bei 0° und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wird sorgfältig mit 25 ml Wasser verdünnt, das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° eingedampft und der Rückstand zwischen 200 ml EA und 200 ml Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird erneut mit 200 ml EA extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein brau-

1 nes Öl erhält. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit CX-ER (1/1) liefert die Titelverbindung als farbloses Öl (6,33 g). TLC (CX-ER 1/1), Rf 0,13.

5 Zwischenprodukt 7

(E)-1-[[4-(6-Bromhexyl)-oxy]-2-butenyl]-4-fluorbenzol

Ein Gemisch aus 5,73 g Zwischenprodukt 6, 25,2 g 1,6-Dibromhexan, 1,5 g Tetrabutylammoniumbisulfat und 45 ml 40%iger Natriumhydroxidlösung wird 18 h gerührt, mit

10 200 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 150 ml EA extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl eingedampft. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit CX-EA (10/0, dann 9/1) liefert ein gelbes Öl (8,49 g). TLC (CX-EA 9/1), Rf 0,34.

15 Zwischenprodukt 8

(E)-N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[[4-(4-fluorphenyl)-3-but恒yl]-oxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

20 Man gibt 1,34 g Zwischenprodukt 7 zu einer gerührten Lösung von 1,50 g [5-[(2-Amino-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-methansulfonamid und 0,57 g N,N-Diisopropylethylamin in 25 ml DMF bei 70° unter Stickstoff. Die Lösung wird 5 h bei 70° gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein braunes Öl, das mittels (FCS) an Triethylamin-desaktiviertem Siliciumdioxid (Merck 9385, 100 g) unter Elution mit EA-ME (9/1) gereinigt wird. Man erhält 0,5 g eines braunen Schaums. Verreiben mit ER liefert die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,47 g), Fp. 79 bis 80°C (Zers.).

1 Zwischenprodukt 9N-[5-Acetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-propansulfonamid

2,8 g Propansulfonylchlorid werden bei 0° zu einer gerührten Lösung von 3,95 g 1-[3-Amino-4-(phenylmethoxy)-phenyl]-ethanon und 3,58 g Triethylamin in 80 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 2 h bei 0° gerührt, mit 200 ml ER verdünnt, nacheinander mit 100 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 100 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält einen cremigen Feststoff, der in CX aufgeschlämmt wird. Man erhält einen Feststoff, der in 100 ml 1N Natriumhydroxidlösung gerührt und abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit 2N Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit 2 x 150 ml EA extrahiert. Die vereinigten, getrockneten, organischen Extrakte werden im Vakuum eingedampft, wobei man einen cremefarbenen Feststoff erhält, der aus EA umkristallisiert wird und einen weißen Feststoff liefert (3,40 g), Fp. 130 bis 130,5°.

20 Zwischenprodukt 10N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-propansulfonamid

Eine Lösung von 1,52 g Brom in 25 ml Chloroform wird im Verlauf von 1,5 h tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3 g Zwischenprodukt 9 in 25 ml Chloroform bei Zimmertemperatur gegeben. Die Lösung wird mit 30 ml Wasser und 30 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein Produkt, das aus EA umkristallisiert wird und die Titelverbindung als blaßorangefarbenen Feststoff (2,75 g) liefert; Fp. 99,5 bis 100,5°.

Zwischenprodukt 11N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-1-oxoethyl]-phenyl]-propansulfonamid

35 0,65 g Zwischenprodukt 10, 0,5 g N-[6-(3-Phenylpropoxy)-

1 hexyl]-benzolmethanamin und 0,22 g N,N-Diisopropylethylamin in 10 ml DMF werden 2,5 h unter Stickstoff zusammenvermischt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 x 50 ml EA extrahiert, die organische Phase mit

5 30 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 30 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Eindampfen im Vakuum ergibt ein gelbes Öl, das mittels (FCS) unter Elution mit T-EA (9/1) gereinigt wird. Man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl (0,77 g).

10 TLC (T-EA 9/1), Rf 0,15.

Zwischenprodukt 12

1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-4-methylbenzol

Ein Gemisch von 6,5 g 4-Methylbenzolbutanol, 24,4 g 1,6-Dibromhexan, 25 ml wässriger Natriumhydroxidlösung (50%, Gew./Vol.) und 0,5 g Tetrabutylammoniumbisulfat wird 20 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wird eingedampft und der Rückstand mittels (C) unter Elution mit CX und anschließend CX-ER (93/7) gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl (9,8 g). TLC (CX-ER 9/1), Rf 0,5.

Zwischenprodukt 13

N-[6-[4-(4-Methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-benzolmethanamin-hydrochlorid

25 5,0 g Zwischenprodukt 12 werden bei  $110^\circ$  in 25 ml Benzylamin eingetropft. Die Lösung wird 2 h bei 110 bis  $120^\circ$  erhitzt, in 250 ml (2 M) Chlorwasserstoffsäure gegossen

30 und filtriert. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff (5,3 g), Fp. 119 bis  $121^\circ$ .

Zwischenprodukt 14

3-[(6-Phenylhexyl)-oxy]-1-propanol

35 Man löst 0,95 g Natrium in 9,47 g warmem 1,3-Propandiol

1 und gibt dann tropfenweise 10 g (6-Bromhexyl)-benzol zu.  
 Das Gemisch wird 3 h unter Stickstoff bei 100° gerührt,  
 in 200 ml Wasser und 30 ml 2N Chlorwasserstoffsäure ge-  
 gossen und mit 2 x 150 ml ER extrahiert. Trocknen und  
 5 Eindampfen im Vakuum liefert ein gelbes Öl. Durch Reini-  
 gung mittels (FCS) unter Elution mit CX-ER (3/1, dann  
 0/1) erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl  
 (5,46 g). TLC (CX-ER 3/1), Rf 0,08.

10 Zwischenprodukt 15

[6-(3-Brompropoxy)-hexyl]-benzol  
 7,50 g Triphenylphosphin in 50 ml trockenem Dichlorme-  
 than werden während 10 min in eine gerührte Lösung aus  
 5,2 g Zwischenprodukt 14 und 9,49 g Tetrabromkohlen-  
 15 stoff in 90 ml trockenem Dichlormethan bei 0° unter Stick-  
 stoff eingetropft. Die Lösung wird 2 h bei Zimmertempera-  
 tur gerührt, auf 40 g Siliciumdioxid absorbiert und mit-  
 tels (FCS) gereinigt. Elution mit CX-ER (8/1) ergibt ein  
 farbloses Öl, welches destilliert wird. Man erhält die  
 20 Titelverbindung als farbloses Öl (6,58 g). TLC (ER),  
 Rf 0,63.

Zwischenprodukt 16

N,N-Dimethyl-N'-[5-[2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-(phe-  
 nylmethyl)-amino]-1-oxoethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-  
 sulfamid

0,8 g N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-N,N'-di-  
 methylsulfamid, 0,64 g N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-ben-  
 zolmethanamin und 0,27 g N,N-Diisopropylethylamin in  
 30 10 ml DMF werden 4,5 h bei Zimmertemperatur unter Stick-  
 stoff zusammen verrührt. Das Lösungsmittel wird im Vaku-  
 um eingedampft und der Rückstand in 100 ml EA gelöst und  
 mit 75 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird erneut  
 mit 2 x 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen  
 35 Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man

1 erhält ein gelbes Öl. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-EA (10/1) liefert die Titelverbindung als gelbes Öl (0,66 g). TLC (T-EA 5/1), Rf 0,35.

5 Zwischenprodukt 17

N-[5-(4-Phenylbutoxy)-pentyl]-benzolmethanamin

10 4,0 g [4-[(5-Brompentyl)-oxy]-butyl]-benzol werden bei 110° tropfenweise zu 20 ml Benzylamin gegeben. Die Lösung wird 90 min bei 110 bis 120° erhitzt und dann abgekühlt. 125 ml (2M) Chlorwasserstoffsäure werden zugesetzt und das Gemisch wird mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit 100 ml wässriger Natriumcarbonatlösung und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und liefert die Titelverbindung als farbloses Öl (3,3 g), Kp. 190 bis 195°/0,1 mmHg. TLC (CX-ER 1/1), Rf 0,25.

B e i s p i e l 1

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid

20 Eine Lösung von 0,25 g Zwischenprodukt 1 in 20 ml Ethanol wird bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck über 0,15 g 10% Palladium-auf-Kohle- und 0,15 g 10% Platin-auf-Kohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit ER verrieben und abgekühlt. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff (0,092 g), Fp. 85 bis 86°(Zers.). TLC Et<sub>3</sub>N-desaktiviertes Siliciumdioxid (EA-ME 7/3), Rf 0,68.

30

In ähnlicher Weise werden hergestellt:

B e i s p i e l 2

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff

35 Fp. 78 bis 80° C. TLC Et<sub>3</sub>N-desaktiviertes Siliciumdioxid

1 (EA-ME 7/3), Rf 0,62; (0,26 g) aus 0,6 g Zwischenprodukt 2.

B e i s p i e l 3

5 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid  
 (0,13 g), Fp. 130 bis 134° (Zers.). TLC Et<sub>3</sub>N-desakt. Siliciumdioxid (EA-ME 7/3), Rf 0,62; aus 0,3 g Zwischenprodukt 3.

10

B e i s p i e l 4

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid  
 0,98 g Zwischenprodukt 4 in 20 ml absolutem Ethanol werden über 50 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 50 mg 15 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende, braune Öl (0,72 g) verfestigt sich nach Verreiben mit ER. Man erhält 0,34 g 20 Titelverbindung, Fp. 89 bis 91°.

Analyse: für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O

berechnet: C 62,1% H 8,0% N 5,8%

gefunden : 61,8 7,7 5,55.

25 B e i s p i e l 5

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff

Eine Lösung von 0,7 g Zwischenprodukt 5 in 15 ml Ethanol wird über 50 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 50 mg 30 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, welches mit ER verrieben wird und 0,32 g eines schmutzigweißen Feststoffs liefert, Fp. 87 bis 89°; TLC (EA-ME 1/1), Rf 0,18.

1 Beispiel 6

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenylethoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

Eine Lösung aus 0,70 g [7-(2-Phenylethoxy)-heptan-2-on und 1,54 g N-[5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-oxo-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid in 50 ml absolutem Ethanol wird über einem Gemisch von 250mg vorreduziertem 5% Platin-auf-Aktivkohle- und 10% Palladium-auf-Aktivkohle (250 mg)-Katalysatoren in 25 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei man 1,3 g eines weißen Feststoffs erhält. Reinigung mittels (FCS) auf Triethylamin-desaktiv. Siliciumdioxid (Merck 9385, 50 g) unter Elution mit EA-ME (9/2) und nachfolgendes Verreiben mit ER liefert die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,88 g), Fp. 122,5 bis 123,5°.

Analyse: für  $C_{24}H_{36}N_2O_5S \cdot 0,75 H_2O$

berechnet: C 60,3% H 7,9% N 5,9%

gefunden : 60,3 7,7 5,9.

20

Beispiel 7

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

Eine Lösung von 0,25 g Zwischenprodukt 8 in 10 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduzierten Gemisch aus 40 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 40 mg 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 5 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein braunes Öl, das nach Verreiben mit ER 0,15 g Titelverbindung als schmutzigweißen Feststoff ergibt, Fp. 84 bis 85° (Zers.).

Analyse: für  $C_{25}H_{37}FN_2O_5S \cdot 2H_2O$

berechnet: C 56,4% H 7,8% N 5,3%

gefunden : 56,5 7,4 5,4.

1 Beispiel 8

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-propansulfonamid

Eine Lösung aus 0,65 g Zwischenprodukt 11 in 40 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduzierten Gemisch aus 5 150 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 150 mg 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 10 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das nach Verreiben 10 mit ER 170 mg Titelverbindung als weißen Feststoff ergibt, Fp.82 bis 83,5° (Zers.).

Analyse: für  $C_{26}H_{40}N_2O_5S \cdot 0,5H_2O$

berechnet: C 62,2% H 8,2% N 5,6%

gefunden : 62,3 7,9 5,5.

15

Beispiel 9

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-oxy]-propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid,  
Benzoat (Salz)

20 0,69 g Zwischenprodukt 15 in 2 ml DMF werden bei 80° unter Stickstoff in eine Lösung von 0,85 g N-[5-[(2-Amino-1-hydroxyethyl)]-2-hydroxyphenyl]-methansulfonamid und 0,33 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml DMF eingetropft. Das Gemisch wird 3 h bei 80° gerührt und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in 50 ml EA gelöst 25 und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird erneut mit 75 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Reinigung mittels (FCS) unter 30 Elution mit T-ET-A (39/10/1) ergibt ein braunes Öl, das in 10 ml ME gelöst und mit 0,08 g Benzoesäure behandelt wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ER verrieben. Man erhält 140 mg Titelverbindung als elfenbeinfarbenen Feststoff, Fp.133 bis 35 133,5°.

1 Analyse: für  $C_{24}H_{36}N_2O_5S \cdot C_7H_6O_2 \cdot 0,5 H_2O$   
 berechnet: C 62,50% H 7,28% N 4,70%  
 gefunden : 62,79 7,27 4,77.

5 Beispiel 10

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[5-(4-phenylbutoxy)-pentyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-acetamid

10 Eine Lösung aus 1,00 g N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-acetamid, 0,9 g Zwischenprodukt 17 und 0,46 g N,N-Diisopropylethylamin in 50 ml DMF wird 6 h unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert, mit 50 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 50 ml 2N Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, 15 wobei man ein gelbes Öl erhält, das beim Stehenlassen kristallisiert. 1,67 g des entstehenden, cremefarbenen Feststoffs werden in 90 ml Ethanol gelöst und über einem Gemisch aus 300 mg vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Aktivkohle- und 300 mg 5% Platinoxid -auf-Aktivkohle- 20 Katalysatoren in 25 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein Öl, das nach Verreiben mit ER einen braunen Schaum ergibt. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-ET-A (39/10/1) ergibt ein Öl, das nach Verreiben mit 25 ER 0,31 g Titelverbindung als braunen Schaum ergibt. TLC (T-ET-A 39/10/1), Rf 0,26.

Analyse: für  $C_{25}H_{36}N_2O_4 \cdot 0,5H_2O$   
 berechnet: C 68,62% H 8,52% N 6,40%  
 gefunden : 68,66 8,53 6,39.

30

Beispiel 11

N'-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-N,N-dimethylsulfamid

35 Eine Lösung aus 0,61 g Zwischenprodukt 16 in 30 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduzierten Gemisch aus

1 150 mg 5% Platinoxid-auf-Aktivkohle- und 150 mg 10% Palladiumoxid-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 10 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-ET-A (39/10/1) liefert ein braunes Öl, das nach Verreiben mit ER 0,20 g eines cremefarbenen Feststoffs ergibt, Fp.75 bis 77°.

5 Analyse: für  $C_{26}H_{41}N_3O_3S$   
berechnet: C 61,51% H 8,14% N 8,28%  
10 gefunden : 60,96 8,12 8,16.

### Beispiel 12

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

15 Eine Lösung aus 1,0 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid, 0,9 g des durch Basenbildung von Zwischenprodukt 13 erhaltenen Amins und 0,4 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml THF wird 18 h bei Zimmertemperatur stehengelassen, filtriert und eingedampft.  
20 Der Rückstand wird mittels (C) unter Elution mit CX-ER (1/1) gereinigt und liefert 1,0 g eines gelben Öls. Das Öl in 50 ml Ethanol und 30 ml THF wird über 0,4 g 10% Palladium-auf-Aktivkohle und 0,3 g 5% Platin-auf-Aktivkohle 5 h hydriert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mittels (C) unter Elution mit T-ET-A(80/20/1) gereinigt und liefert ein gelbes Gummi, welches mit 40 ml ER verrieben wird. Man erhält 0,2 g Titelverbindung als gelben Feststoff, Fp.65 bis 67°. TLC (T-ET-A 80/20/1), Rf 0,2.

30

### Beispiel 13

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid, Acetat (Salz)

35 Eine Lösung von 4,0 g N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansul-

1 fonamid in 50 ml Chloroform wird mit 0,8 g Essigsäure behandelt und das Chloroform abgedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml ER verrieben, wobei ein gelber Feststoff zurückbleibt, der aus EA-ME umkristallisiert wird. Man erhält 3,7 g Titelverbindung als weißen Feststoff, Fp. 121 bis 123°.

Analyse: für  $C_{25}H_{38}N_2O_5S \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,5H_2O$

berechnet: C 59,2% H 7,85% N 5,1%

gefunden : 59,3 7,9 5,1.

10 Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen. Der Ausdruck "aktiver Bestandteil" wird in der vorliegenden Anmeldung verwendet, um eine erfindungsgemäße Verbindung zu beschreiben, und 15 kann beispielsweise die Verbindung von Beispiel 4 sein.

#### Tabletten

Diese können nach üblichen Verfahren, wie Naßgranulierung oder Direktkompression, hergestellt werden.

|    |                                | <u>mg/Tablette</u> |
|----|--------------------------------|--------------------|
| 20 | A. Direktkompression           |                    |
|    | aktiver Bestandteil            | 2,0                |
|    | mikrokristalline Cellulose USP | 196,5              |
|    | Magnesiumstearat BP            | <u>1,5</u>         |
| 25 | Kompressionsgewicht            | 200,0              |

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den Verdünnungsmitteln vermischt und unter Verwendung von Druckstanzen mit einem Durchmesser von 30 7 mm verpreßt.

Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu mikrokristalliner Cellulose oder das Kompressionsgewicht geändert werden und geeignete Lochstanzen eingesetzt werden.

|   |   | <u>mg/Tablette</u> |
|---|---|--------------------|
| 1 | B. Naßgranulierung<br>aktiver Bestandteil | 2,0                |
|   | Lactose BP                                | 151,5              |
|   | Stärke BP                                 | 30,0               |
| 5 | vorgelatinierter Maisstärke BP            | 15,0               |
|   | Magnesiumstearat BP                       | <u>1,5</u>         |
|   | Kompressionsgewicht                       | 200,0              |

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelatinierter Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und die Pulver granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann zu Tabletten unter Verwendung von Lochstanzen mit einem Durchmesser von 7 mm verpreßt.

Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu Lactose oder das Kompressionsgewicht ändert und geeignete Lochstanzen verwendet.

|    |   | <u>mg/Tablette</u> |
|----|---|--------------------|
|    | C. Für die bukkale Verabreichung<br>aktiver Bestandteil | 2,0                |
| 25 | Lactose BP  | 94,8               |
|    | Saccharose BP   | 86,7               |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose                            | 15,0               |
|    | Magnesiumstearat BP                                     | <u>1,5</u>         |
|    | Kompressionsgewicht                                     | 200,0              |

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, Saccharose und Hydroxypropylmethylcellulose vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und das Pulver wird granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat gesiebt und

1 mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann unter Verwendung geeigneter Lochstanzen zu Tabletten verpreßt.

5 Die Tabletten können mit einem Film beschichtet werden, wobei man geeignete filmbildende Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und Standardverfahren verwendet. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

10 Kapseln mg/Kapsel  
 aktiver Bestandteil 2,0  
 Stärke 1500 (Form einer direkt verpreßbaren Stärke) 97,0  
 Magnesiumstearat BP 1,0  
 15 Füllgewicht 100,0  
 Der aktive Bestandteil wird gesiebt und mit den Exzipienten vermischt. Das Gemisch wird unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Hartgelatinekapseln Nr. 2 eingefüllt. Andere Dosismengen können hergestellt werden, indem das Füllgewicht geändert und gegebenenfalls eine andere Kapselgröße gewählt wird.

25 Sirup  
 Dieser kann entweder eine Saccharose- oder von Saccharose freie Zubereitung sein.

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| A. Saccharosesirup       | <u>mg/5 ml Dose</u> |
| aktiver Bestandteil      | 2,0                 |
| 30 Saccharose BP         | 2750,0              |
| Glycerin BP              | 500,0               |
| Puffer                   | nach Bedarf         |
| Geschmacksstoff          |                     |
| Farbstoff                |                     |
| Konservierungsmittel     |                     |
| 35 gereinigtes Wasser BP | 5,0 ml              |
|                          | auf                 |

1 Der aktive Bestandteil, der Puffer, der Geschmacksstoff, der Farbstoff und das Konservierungsmittel werden in einem Teil des Wassers gelöst und Glycerin wird zugegeben. Das restliche Wasser wird zum Auflösen der Saccharose erhitzt und dann wird abgekühlt. Beide Lösungen werden vereinigt, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der gebildete Sirup wird durch Filtration geklärt.

|    |   | <u>mg/5 ml Dose</u> |
|----|---|---------------------|
| 10 | aktiver Bestandteil   | 2,0                 |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose USP<br>(Viskositätstyp 4000)             | 22,5                |
|    | Puffer }<br>Geschmacksstoff }<br>Farbstoff }<br>Konservierungsstoff } | nach Bedarf         |
| 15 | Süßstoff }  |                     |
|    | gereinigtes Wasser BP      auf  | 5,0 ml              |

Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser dispergiert, abgekühlt und dann mit einer wässrigen Lösung vermischt, die den aktiven Bestandteil und die anderen Komponenten der Zubereitung enthält. Das Volumen der entstehenden Lösung wird eingestellt und dann wird vermischt. Der Sirup wird durch Filtration geklärt.

25 Abgemessene Dosis eines Druckaerosols

|    | A. Suspensionsaerosol   | <u>mg/abgemessene Dosis</u> | <u>pro Behälter</u> |
|----|-------------------------|-----------------------------|---------------------|
|    | aktiver Bestandteil     |                             |                     |
|    | mikronisiert            | 0,100                       | 26,40 mg            |
|    | Ölsäure BP              | 0,100                       | 2,64 mg             |
| 30 | Trichlorfluormethan BP  | 23,64                       | 5,67 g              |
|    | Dichlordifluormethan BP | 61,25                       | 14,70 g             |

Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich mikronisiert. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10 bis 15°C vermischt und das mikronisierte

1 Arzneimittel wird mittels einer Hochgeschwindigkeits-  
schervorrichtung mit der Lösung vermischt. Die Suspension wird in Aluminium-Aerosolbüchsen abgemessen und geeignete Meßventile, die 85 mg der Suspension abgeben,  
5 werden auf die Büchsen geschraubt und das Dichlordifluormethan wird unter Druck durch die Ventile in die Büchsen eingefüllt.

|    | B. Lösungsaerosol         | <u>mg/abgemessene Dosis</u> | <u>pro Büchse</u> |
|----|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| 10 | aktiver Bestandteil       | 0,055                       | 13,20 mg          |
|    | Ethanol BP                | 11,100                      | 2,66 g            |
|    | Dichlortetrafluorethan BP | 25,160                      | 6,04 g            |
|    | Dichlordifluormethan BP   | 37,740                      | 9,06 g            |

15 Ölsäure BP oder ein geeignetes oberflächenaktives Mittel, z.B. Span 85 (Sorbitan-trioleat), kann ebenfalls mitverwendet werden.

Der aktive Bestandteil wird in dem Ethanol zusammen mit 20 der Ölsäure oder dem oberflächenaktiven Mittel, falls verwendet, gelöst. Die alkoholische Lösung wird in geeignete Aerosolbehälter abgemessen und anschließend Trichlorfluormethan zugesetzt. Geeignete Meßventile werden auf die Behälter aufgeschraubt und Dichlordifluormethan wird 25 unter Druck durch die Ventile in diese eingefüllt.

|    | <u>Suppositorien</u>                                    |        |
|----|---|--------|
|    | aktiver Bestandteil                                     | 2,0 mg |
|    | Witepsol H15 <sup>+</sup> auf                           | 1,0 g  |
| 30 | + Produkt geeigneter Qualität von Adeps solidus Ph.eur. |        |

Eine Suspension des aktiven Bestandteils in geschmolzenem Witepsol wird hergestellt und unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in 1 g-Suppositorienformen eingefüllt.  
35

|    |   |                   |
|----|---|-------------------|
| 1  | 1. Injektion für intravenöse Verabreichung  | <u>mg/ml</u>      |
|    | aktiver Bestandteil   | 0,5 mg            |
|    | Natriumchlorid BP   | nach Bedarf       |
|    | Wasser für Injektionszwecke BP auf  | 1,0 ml            |
| 5  | Natriumchlorid kann zur Einstellung der Tonizität der Lösung zugegeben werden und der pH kann unter Verwendung einer Säure oder eines Alkalis eingestellt werden, so daß eine optimale Stabilität erhalten und/oder die Auflösung des aktiven Bestandteils erleichtert wird. Alternativ   |                   |
| 10 | können geeignete Puffersalze verwendet werden. Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe eingefüllt, die durch Schmelzen des Glases abgedichtet werden. Die Injektion wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung von einem der annehmbaren Zyklen sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und in sterile Ampullen bei aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann dann unter einer Inertatmosphäre aus Stickstoff oder einem anderen geeigneten Gas abgepackt werden. |                   |
| 15 |   |                   |
| 20 | Inhalationspatronen   | <u>mg/Patrone</u> |
|    | mikronisierter aktiver Bestandteil  | 0,200             |
|    | Lactose BP auf  | 25,0              |
| 25 | Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle bis zu einer feinen Teilchengröße vor dem Vermischen mit der Lactose für die normale Tablettenherstellung in einer Hochenergiemischvorrichtung mikronisiert. Die Pulvermischung wird in Hartgelatinekapseln Nr. 3 auf einer geeigneten Einkapselungsvorrichtung eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung einer Pulverinhaltionsvorrichtung, wie eines Glaxo-Rotahaler, verabreicht.   |                   |
| 30 |   |                   |